

Síndrome de Brugada estratificación de riesgo en asintomáticos y una actualización en general

Dr. Andrés R. Pérez Riera

Los pacientes portadores del síndrome de Brugada (BrS) se han beneficiado sobremanera del trabajo de los hermanos Brugada, y el manejo basado en las pautas emanadas en los dos consensos realizados en 2002 y 2005 para proporcionar recomendaciones sobre el mejor abordaje (1,2). Estos consensos incluyeron la conducta en los pacientes Brugada asintomáticos, especialmente en relación a la estratificación del riesgo, y la indicación del estudio electrofisiológico (EPS) y provocación de arritmia ventricular (AV) y los criterios para el implante de un Desfibrilador Cardioversor Implantable (DCI o DAI)(1,2). Estos dos consensos determinaron que se debería realizar el EPS en los asintomáticos con antecedentes familiares de muerte cardíaca súbita (MCS) asociada a BrS, pero reconocieron la inexistencia de indicación para los pacientes Brugada asintomáticos sin antecedentes familiares (1). La terapia con DCI/DAI se recomendó para los asintomáticos con BrS que cumplían tres criterios: 1) patrón de ECG de Brugada tipo I espontáneo o inducido por fármacos; 2) antecedentes familiares de MSC secundaria a BrS; y 3) Inducibilidad en el EPS (2).

Años más tarde las directrices internacionales de 2013 dieron las siguientes recomendaciones en el BrS (3)

Clase I

➤ Se recomiendan los siguientes cambios en el estilo de vida en todos los pacientes con diagnóstico de BrS: a) Evitar medicamentos con potencial de inducir o agravar la elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (visite www.Brugadadrugs.org, b) Evitar el consumo excesivo de alcohol. c) Tratamiento inmediato de la fiebre con fármacos antipiréticos.

➤ Se recomienda el implante de un DCI/DAI en pacientes con diagnóstico de BrS sobrevivientes de un paro cardíaco y / o documentada TV sostenida espontánea con o sin síncope.

Clase IIa

➤ El implante de un DCI/DAI puede ser útil en pacientes con un ECG con patrón tipo 1 espontáneo con antecedentes de síncope probablemente secundario a arritmias ventriculares.

➤ La quinidina puede ser útil en pacientes con un diagnóstico de BrS con antecedentes de tormentas arrítmicas definidas como >2 episodios de TV / FV en 24 horas.

➤ La quinidina puede ser útil en pacientes con un diagnóstico de BrS: a) con indicación de DCI/DAI pero presentan una contraindicación para el implante o lo rechazan y/o b) tienen antecedentes de arritmias supraventriculares documentadas que requieren tratamiento.

➤ La infusión de isoproterenol puede ser útil para suprimir en forma aguda las tormentas arrítmicas en pacientes con BrS.

Clase IIb

➤ El implante de DCI (o DAI) puede considerarse en pacientes con un diagnóstico de BrS que desarrollan FV durante la estimulación eléctrica programada (pacientes inducibles).

➤ La quinidina puede considerarse en pacientes asintomáticos con diagnóstico de BrS con un ECG espontáneo de tipo 1.

➤ La ablación con catéter puede considerarse en pacientes con un diagnóstico de BrS y antecedentes de tormentas arrítmicas o descargas repetidas apropiadas de DAI.

El problema es que la quinidina no está disponible en numerosos países y en los que está suele ser difícil de encontrar,

Clase III

➤ El implante de DCI/DAI no está indicado en pacientes con BrS asintomáticos con un ECG de tipo 1 inducido por fármacos y sobre la base de los antecedentes familiares de MCS apenas. Este ítem se contrapone a los dos primeros consensos.

Conte y col. del grupo de Pedro Brugada informaron su experiencia de 20 años en un solo centro del uso de DCI/DAI en pacientes con BrS (4). Los autores describen los hallazgos de una cohorte de 176 pacientes tanto con ICD como pacientes con patrón ECG Brugada tipo I espontáneo o inducido por fármacos. Esta es fue una cohorte formada predominantemente por hombres (67%), con edad promedio de 43 años (entre 2 y 77 años) y con un seguimiento promedio de casi 7 años. La importancia de la terapia con DCI/DAI este estudio se muestra por la cantidad de pacientes que sufrieron arritmias ventriculares (AV) (17%), tormenta eléctrica (2,3%) o muerte (7,5%). El análisis multivariado reveló que tanto el paro cardíaco abortado (PCA) como la inducibilidad de AV en el EPS fueron predictores independientes de activación adecuada de choque por el DCI/DAI. Sin embargo, estos hallazgos deben examinarse en el contexto de descargas inapropiadas (18.7%) y apropiadas (15.9%), así como el número considerable de complicaciones relacionadas al dispositivo (15.9%). Los autores concluyen que la terapia con DCI/DAI se asocia a una cantidad considerable de choques/descargas apropiadas en el BrS, y que el EPS es útil en la identificación de pacientes con BrS asintomáticos que pueden beneficiarse del implante de un DCI/DAI.

Debemos preguntarnos: ¿Proporciona este estudio la información necesaria para la recomendación de implante de CDI cuando nos encontramos ante a un paciente con BrS asintomático? ¿Se debe realizar EPS y si se induce VA, se debe implantar un ICD?.

Esta discusión comenzó hace casi dos décadas en 2002 con informes contradictorios (5,6). El grupo de Brugada informó que el 33% de los pacientes asintomáticos con un patrón de ECG de Brugada tipo I espontáneo o inducido por fármacos tenían una incidencia del 8% de FV o MCS en un seguimiento promedio de 2 años (5). Este grupo de electrofisiólogos, utilizó apenas 1 sitio de estimulación ventricular: la punta de ventricular derecho y empleó 3 estimulaciones adicionales hasta una longitud de ciclo de 200 ms (5). En el mismo año, el grupo de Priori y col. informó hallazgos opuestos con respecto a la historia natural de los pacientes de BrS asintomáticos,

afirmando que el EPS es de poca sensibilidad y especificidad en la predicción de FV a partir de la inducibilidad. (6).

En 2003, el grupo de los Brugada publicó otro estudio que respalda la utilidad de EPS en la estratificación del riesgo, informando un riesgo 6 veces mayor para aquellos con arritmias ventriculares inducibles, así como una mejor predicción del EPS en los asintomáticos (7).

En 2005, Wilde et al. informaron teniendo como base una cohorte donde el 59% de los pacientes tenían un patrón de Brugada tipo I espontáneo en el ECG, y solo uno de estos pacientes asintomáticos tuvo un evento (en el marco de un año adicional de seguimiento en comparación con la cohorte de Brugada) (8). Aún más desconcertante fue que en los 9 pacientes que sufrieron eventos, 4 no tenían arritmias ventriculares inducibles mismo con el uso de 2 sitios de estimulación y 3 latidos prematuros (8). Estos autores especularon que la cohorte de los Brugada estaba compuesta por pacientes con un riesgo mucho mayor, porque en las cohortes de Wilde y Priori los antecedentes familiares eran mucho más bajos de MSC (8).

En 2010, se publica el estudio FINGER (Francia, Italia, Países Bajos y Alemania) (9) en el cual un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes sintomáticos (46%) versus asintomáticos (37%) fueron inducibles en EPS. La MCS solo ocurrió en 0.4% de los pacientes sin implante de ICD (9).

En 2012, el grupo de Priori publica el estudio PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE), que proporcionó la evidencia más sólida contra el uso de EPS en los pacientes asintomáticos. En este estudio, aunque se encontró una inducibilidad del 40% en EPS, ocurrieron nueve eventos del total de 14 pacientes "no inducibles" (10).

Algunos aspectos de este estudio es importante comentar: 1) diferentemente de los pacientes del grupo de los Brugada utilizaron 2 sitios de estimulación: el ápice del ventricular derecho y el tracto de salida de VD; 2) se usaron protocolos más estrictos con solo una o dos estimulaciones, y pese a esto aún mostraron una peor correlación de los resultados y la inducibilidad; y 3) demostraron una pobre confiabilidad y reproducibilidad del EPS con apenas 34% de los estudios reproducibles (10). No solo demostraron que el EPS no es confiable en algunas cohortes, sino que levanta el siguiente cuestionamiento: ¿cómo podemos explicar a los pacientes el elevado número de falsos positivos y falsos negativos para justificar el implante de un DAI?

Si estas son las pautas, entonces debemos estar preparados para aceptar el hecho de la presencia de choques inapropiados y complicaciones del dispositivo. Los autores de estudios actuales comparan los problemas de los pacientes con DAI portadores de cardiopatía estructural con los pacientes con BrS. Si así procedemos, verificaremos que estos últimos viven más tiempo después de la colocación del dispositivo y que debido a que son más jóvenes y tener más actividad, poseen una mayor propensión a fracturas de cabos, requieren múltiples substituciones de los generadores durante toda la vida y sufren más con el problema de la disminución en la calidad de vida por descargas/choques inapropiados (4). En el período de seguimiento, el 16% de los pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con el dispositivo y 75% de estos pacientes tenían menos de cuarenta años(4). Por lo tanto, debemos tener en cuenta el riesgo adicional de los pacientes Brugada durante un período de seguimiento de décadas. Se puede deducir una mayor apreciación de la tasa de descargas por año (4). La simple extrapolación del grupo con sincopes calcula un promedio de 3 descargas inapropiadas cada 5 años. En contraste, los pacientes asintomáticos tendrían aproximadamente una descarga inapropiada cada 5 años. En el contexto de un paciente con BrS de 40 años de edad que viviera hasta los 80 años, la implantación del DAI conferiría en promedio 8 descargas inapropiadas durante el resto de su vida. Este puede ser un número bastante revelador y una situación a considerar cuando se discute con el paciente la implantación de un DAI. A la luz de tal controversia y la falta de claridad del problema, existe una resistencia en la aceptación general de la

inducibilidad de VA en EPS como el paso crucial para la indicación de implantarte de un DAI. Es poco probable que el presente estudio ponga fin a esta controversia, pero es probable que conduzca a un "período de tiempo extra" en este debate de este desafío de conducta. En un extremo del espectro en la determinación de la conducta, se encuentra la indicación del EPS con protocolo unificado. En el otro extremo, se encuentra adicionar otros factores no invasivos de pronóstico, como el período refractario eficaz ventricular, la presencia o no de otros factores de riesgo electrocardiográficos como la fragmentación del QRS, prolongación del complejo QRS en II o V2 ≥ 120 ms (**11**), aumento de la duración del complejo QRS ($> 110^\circ$) en derivaciones precordiales derechas, en ausencia de CRBBB: bloqueo parietal (12), intervalo QTc > 460 ms en V2 (13) prolongación y dispersión del $T_{\text{peak}} - T_{\text{end}}$, duración de la onda P aumentada en la derivación II y dispersión de esta onda (14), prolongación del intervalo PR por prolongación de HV (15), presencia de onda R final prominente en Avr: ≥ 3 mm o R / q ≥ 0.75 (signo de aVR). La conducción lenta en el RVOT puede contribuir a la inducción de FV (16), asociación con repolarización precoz en pared inferolateral (17), alteraciones dinámicas en la amplitud de la elevación del ST (13), presencia de un segmento ST horizontal (en oposición a un ascenso rápido) después del punto J (18), aumento de la elevación del segmento ST durante la fase de recuperación temprana de la prueba de ejercicio (Makimoto 2010), onda T negativa profunda en la derivación V1 (15), presencia de fibrilación auricular (19), presencia de potenciales tardíos (LP) (20), y numerosos otros (10). En última instancia, puede ser que las recomendaciones no puedan ser completamente generalizables y que la cohorte Brugada tenga un sustrato de riesgo inherentemente diferente que no podemos detectar, o que hasta la fecha, simplemente desconocemos el entorno celular / genético que hace que estos pacientes estén en niveles mayores de riesgo. Hasta que se desarrolle la mejor estrategia y se pueda generalizar a todas las cohortes, la discusión debe continuar, y en la que tanto el médico como el paciente deben discutir en forma clara los posibles pro y contras. La protección del objetivo de prevención de la FV, así como los problemas de calidad de vida, deben discutirse conjuntamente junto con los riesgos / beneficios de la implantación de DAI. Es fundamental comentar la reciente estrategia postulada por Nademanee y Haissaguerrela cual abre un camino promisor en la conducta del síndrome de Brugada (21). Este reciente estudio multicéntrico evaluó mediante mapeo y la ablación de sustratos de fibrilación ventricular (FV) o desencadenantes de FV en los síndromes de repolarización precoz (ERS) o mejor síndrome de la onda J (JWS). (BrS+ERS).

Los autores estudiaron 52 pacientes con ERS (4 mujeres; edad media, 35 años) con episodios recurrentes de FV. Las imágenes electrocardiográficas de la superficie corporal (Body Surface mapping) junto con el mapeo electroanatómico endocárdico y epicárdico de ambos ventrículos realizados durante el ritmo sinusal y la FV con el objetivo de localizar los desencadenantes "triggers", sustratos y controladores. En pacientes portadores de ERS altamente sintomáticos, los autores encontraron 2 fenotipos distintos: aquellos con anomalías de despolarización tardía (**Grupo 1**) y aquellos sin anomalías de despolarización tardía (**Grupo 2**). Los pacientes del grupo 1 fueron subcategorizados en 2 grupos: 1) aquellos con patrón de ECG de Brugada concomitante (**Grupo 1A**) y 2) aquellos sin patrón de ECG de Brugada concomitante (**Grupo 1B**). La ablación con catéter de los sustratos arritmogénicos con anomalías de despolarización tardía fue efectiva para prevenir la recurrencia de FV en pacientes del Grupo 1 y la ablación de los desencadenantes de FV que emanan del sistema de las arborizaciones de Purkinje también fué eficaz para tratar a los pacientes del Grupo 2. Estos datos sugieren fuertemente que anomalías de despolarización son los principales mecanismos fisiopatológicos subyacentes de los pacientes con ERS del Grupo 1, mientras que las anomalías de repolarización pueden ser el mecanismo responsable en los pacientes con ERS del Grupo 2. La ablación con catéter parece ser una modalidad terapéutica segura y efectiva para el ERS sintomático. Estos hallazgos del estudio aumentan la comprensión de la fisiopatología de ERS; Se justifica una mayor investigación para identificar la causa de estas anomalías de despolarización. (21).

Tabla Principales diferencias entre los principales grupos de ERS/JWS

	Grupo 1 (1A and 1B)	Grupo 2
Sustrato arritmogénico	Identificable en el epicardio	Ausente: sin señal anormal apesar de mapeamiento extensivo epi y endocárdico
Edad	Más jóvenes	Más viejos
Sexo	33% mujeres	Siempre hombres
Mutación en el gen SCN5A	19% de los casos	Ausente
Eficacia de la quinidina	Nula	Eficaz en el 50%
Anormal fraccionada despolarización tardía	Principal mecanismo subyacente	Ausente
Anormalidad de Repolarización	No	Puede ser el mecanismo responsable. Disparadores de FV originados en el Purkinje
Patrón ECG Brugada	Grupo 1A – Sí Grupo 1B - No	No

Grupo 1A: con patrón de ECG de Brugada concomitante; Grupo 1B: sin patrón de ECG de Brugada

Referencias

1. Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome: Consensus Report. *Circulation*. 2002;106:2514–19.
2. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada Syndrome: Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111:659–70.
3. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10:1932–63.

4. Conte G, Sieira J, Ciconte G, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Brugada Syndrome: a 20-Year Single-Centre Experience. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Current Issue.
5. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-Term Follow-Up of Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Right Bundle-Branch Block and ST-Segment Elevation in Precordial Leads V1 to V3. *Circulation*. 2002;105:73–8.
6. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural History of Brugada Syndrome: Insights for Risk Stratification and Management. *Circulation*. 2002;105:1342–7.
7. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of Sudden Cardiac Death in Individuals With the Electrocardiographic Pattern of Brugada Syndrome and No Previous Cardiac Arrest. *Circulation*. 2003;108:3092–6.
8. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, et al. Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment–Elevation Brugada Syndrome. *Circulation*. 2005; 111:257–63.
9. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome: Results From the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010; 121:635–43.
10. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk Stratification in Brugada Syndrome: Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:37–45.
11. Junttila MJ, Brugada P, Hong K, Lizotte E, DE Zutter M, Sarkozy A, Brugada J, Benito B, Perkiomaki JS, Mäkikallio TH, Huikuri HV, Brugada R. Differences in 12-lead electrocardiogram between symptomatic and asymptomatic Brugada syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Apr;19(4):380-3.
12. Pitzalis MV, Anaclerio M, Iacoviello M, Forleo C, Guida P, Troccoli R, Massari F, Mastropasqua F, Sorrentino S, Manghisi A, Rizzon P. QT-interval prolongation in right precordial leads: an additional electrocardiographic hallmark of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Nov 5;42(9):1632-7.
13. Take Y, Morita H, Wu J, Nagase S, Morita S, Toh N, Nishii N, Nakamura K, Kusano KF, Ohe T, Ito H, Zipes DP. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011 Jul;8(7):1014-21. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.009.
14. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace*. 2010 Feb;12(2):271-4. doi: 10.1093/europace/eup357
15. Miyamoto A1, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, Horie M. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circ J*. 2011;75(4):844-51.
16. Babai Bigi MA1, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2007 Aug;4(8):1009-12.

17. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Oct;2(5):495-503. doi: 10.1161/CIRCEP.108.816892.
18. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm.* 2013 Apr;10(4):533-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.12.023.
19. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome: relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 25;51(12):1169-75. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.060
20. Ikeda T1, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol.* 2001 May;37(6):1628-34.
21. Nademanee K1, Haissaguerre M2, Hocini M2, Nogami A3, Cheniti G2, Duchateau J2, Behr ER4, Saba M4, Bokan R5, Lou Q5, Amnueypol M6, Coronel R7, Khongphatthanayothin A8, Veerakul G9. Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization Syndrome. *Circulation.* 2019 Sep 23. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039022